

近年、創薬の分野ではコンピューターを利用した分子設計が欠かせない技術となっています。膨大な化合物ライブラリーの解析や、受容体と基質との結合状態の予測やタンパク質の立体構造予測などの分子シミュレーション、公共データベースからの分子構造や活性値の情報の取得など、利用範囲は多岐にわたります。

農薬の分子設計にも利用される解析手法の一つに構造活性相関(SAR)解析があります。この解析手法は、分子構造の違いと活性変化との関係を、定性的あるいは定量的に解析します。定性的な解析では SAR テーブル(母核と置換基の組み合わせの表)の作成やフラグメント交換ルールの検出などの解析が行われます。定量的構造活性相関(QSAR)解析では、分子量や logP、モル屈折、体積、表面積、グリッド点との相互作用エネルギーなどの説明変数を用いて、活性値を表現する関数式(QSAR モデル)の構築を行います。グリッド点との相互作用エネルギーを用いた場合は、線形式を構築すると同時に、グリッド点の係数の等高線を3次元空間に表示し、3次元的な解析も可能です。本セッションでは QSAR 解析を中心に、化学データ可視化・解析ソフトウェア CIMPL および統合計算化学システム MOE を使用した応用事例を紹介します。

応用事例の一つ目として、ミツバチの LD50 を予測するモデルの構築を紹介します。ミツバチの毒性はREACHの申請項目の一つであり、その申請値はコンピューターを用いた計算による予測値も認められています。今回行ったフラグメント QSAR 解析では、フラグメントの有無を 1/0 に変換し説明変数とし、毒性値(pLD50)を表現する線形式を PLS 法を用いて構築しました。また、この解析手法は、各フラグメントの毒性への寄与を定量的/定性的に解析することができます。

二つ目は、殺虫剤フィプロニルの類似化合物について、 β 3GABA レセプターに対する K_i 値を ChEMBL データベースより収集し、3次元 QSAR モデルの構築を行いました。解析の手順としては、水素結合性や疎水性などの分子の特性で基質を3次元的に重ね合わせ、グリッド点における静電的、立体的な相互作用エネルギーを算出し、それらを説明変数として PLS 法を用いて線形式を構築しました。線形式の係数の絶対値が大きい領域と重ね合わせた分子構造を示したものが図 1 です。pKi 値の実測値と予測値の r^2 は 0.893 でした(図 2)。

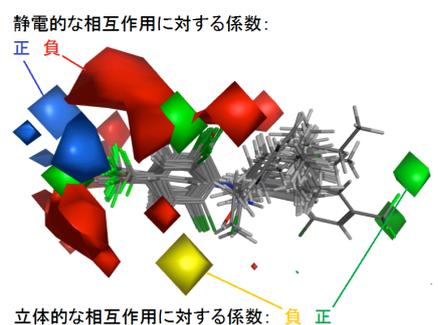


図 1: 重ね合わせた β 3GABA レセプター阻害剤と等高線図

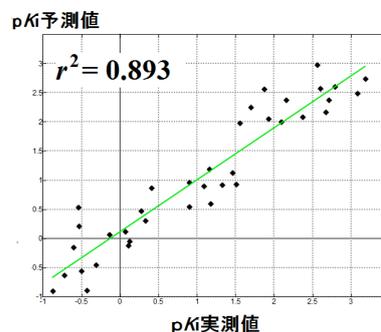


図 2: β 3GABA レセプター pKi 実測値(横軸)と予測値(縦軸)

Introduction of applications of computer-aided drug and pesticide design

○Seiichi Kobayashi (Ryoka Systems Inc., Science and Technology Systems Division)